



# Naskah Lengkap

---

Joint Symposium

**SURABAYA DIABETES UPDATE - XXII (SDU-XXII)**  
&

**SURABAYA OBESITY UPDATE - 5 (SOBU-5)**

Theme:

DIABETES UPDATE IN CARDIO-METABOLIC  
PREVENTION AND TREATMENT OF  
OBESITY AND ITS ENDOCARDIOMETABOLIC  
CONSEQUENCES

**(Challenges in Prevention and Innovative Management)**

Surabaya (JW. Marriott Hotel)  
23 – 24 June 2012

Editor :

Askandar Tjokroprawiro  
Ari Sutjahjo  
Agung Pranoto  
Sri Murtiwi  
Soebagijo Adi  
Sony Wibisono



ISBN 978-602-95712-5-7



PUSAT DIABETES DAN NUTRISI  
SURABAYA



SURABAYA DIABETES UPDATE



CABANG SURABAYA



CABANG SURABAYA

# Naskah Lengkap

---

## Joint Symposium

## SURABAYA DIABETES UPDATE - XXII (SDU-XXII)

&

## SURABAYA OBESITY UPDATE - 5 (SOBU-5)

Theme:

DIABETES UPDATE IN CARDIO-METABOLIC  
PREVENTION AND TREATMENT OF  
OBESITY AND ITS ENDOCARDIOMETABOLIC  
CONSEQUENCES

**(Challenges in Prevention and Innovative Management)**

Surabaya (JW. Marriott Hotel)  
23 – 24 June 2012

Editor :

Askandar Tjokroprawiro

Ari Sutjahjo

Agung Pranoto

Sri Murtiwi

Soebagijo Adi

Sony Wibisono



## **Naskah Lengkap**

SURABAYA DIABETES UPDATE – XXII (SDU-XXII) &  
SURABAYA OBESITY UPDATE – 5 (SOBU-5)

### **Editor :**

Askandar Tjokroprawiro, Ari Sutjahjo, Agung Pranoto, Sri Murtiwi, Soebagijo Adi,  
Sony Wibisono, Jongky Hendro Prajitno, Hermina Novida

©2012 Pusat Diabetes Dan Nutrisi Surabaya Departemen - SMF Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo Surabaya

208 + xiv hal

ISBN 978-602-95712-5-7 ✓

### **Hak Cipta Dilindungi Undang-undang**

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan Pusat Diabetes Dan Nutrisi Surabaya Departemen - SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo, Surabaya

### **Diterbitkan pertama kali oleh :**

Pusat Diabetes Dan Nutrisi Departemen - SMF Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo  
Surabaya, Juni 2012

# **SUSUNAN PANITIA**

## **PELINDUNG**

*Prof. Dr. Agung Pranoto dr, MKes, SpPD, K-EMD, FINASIM*  
(Dekan FK Universitas Airlangga)

*Dodo Anondo, dr, MPH*  
(Direktur RSUD Dr. Soetomo)

## **PENASEHAT**

*Prof. Dr. Marsetio Donosepoetro dr, SpPK (K)*  
*Prof. Purnomo Suryohudoyo dr, SpBK*

## **PENGARAH**

*Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro dr, SpPD, K-EMD, FINASIM*  
*Prof. Dr. Agung Pranoto dr, MKes, SpPD, K-EMD, FINASIM*  
*Dr. Ari Sutjahjo dr, SpPD, K-EMD, FINASIM*

## **KETUA PANITIA**

*Sri Murtiwi dr, SpPD, K-EMD, FINASIM*

## **SEKRETARIS**

*Soebagijo Adi dr, SpPD, K-EMD, FINASIM*

## **BENDAHARA**

*Sony Wibisono dr, SpPD, K-EMD, FINASIM*

## **SEKSI ACARA ILMIAH**

*Jongky Hendro Prajitno dr, SpPD*  
*Hermiana Novida dr, SpPD*  
*Hermawan Susanto, dr*

## **SEKSI ACARA / PROTOKOL**

*Deasy Ardiani, dr*  
*Ni Putu Merlynda Puspita Dewi, dr*  
*Benny Prasetyo, dr*  
*Danny Irawan, dr*

## **SEKSI REGISTRASI**

*Farid Irawanto, dr*

## **SEKSI PERLENGKAPAN**

*Hermawan Susanto, dr*  
*Agus Pramono, dr*  
*Pradana Zaky R, dr*

**SEKSI KONSUMSI**

*Hermiina Novida dr, SpPD  
Anita Rahmadani Adnan, dr  
Alida Avisena, dr  
Hernycane Sosyllia, dr*

**SEKSI PUBLIKASI & DOKUMENTASI**

*Fariied Irawanto, dr  
Bambang Edi Suwito, dr*

**SEKSI AUDIO VISUAL**

*Purwakaning Purnomo Agung, dr  
Achmad Syaiful Ludfi, dr*

**SEKSI KEAMANAN**

**SEKSI AKOMODASI & TRANSPORTASI**

*Rori Indras Puspita, dr  
Satrio Sugiharto Machfudi, dr*

## Sambutan Ketua Pusat Diabetes & Nutrisi RSUD Dr. Soetomo - FK Unair

Sejawat yang kami hormati,

*Cardiometabolic Endo-Cardiovascular Syndrome*, suatu konsekuensi dari maladaptasi kardiovaskular, renal, metabolik, protrombotik, dan proinflamasi yang sekarang dinyatakan oleh *American Society of Endocrinology*, *National Cholesterol Education Program*, dan *World Health Organization*, sebagai suatu *disease*, merupakan dampak kumulatif dari obesitas, diabetes mellitus (DM), dislipidemia dan hipertensi.

Obesitas, DM, dislipidemia dan hipertensi secara kumulatif akan menimbulkan peningkatan risiko metabolik-kardiovaskular. Sangatlah penting bagi para klinisi untuk memahami hubungan prediktif antara risiko metabolik, DM, dan penyakit kardiovaskular, serta mampu melakukan intervensi agresif untuk mencegah atau memperlambat progresivitas penyakit metabolik-kardiovaskular. Untuk itulah Perkeni Cabang Surabaya bekerjasama dengan Pusat Diabetes dan Nutrisi Surabaya (PDNS), PAPDI Cabang Surabaya bersama para Pakar dari 12 senter Diabetes di Indonesia akan membahas penyakit dan resiko metabolik-kardiovaskular, mencari solusi dan berusaha merumuskan informasi ilmiah terkini untuk pencegahan dan penanganan penyakit metabolik - kardiovaskular

Para Pakar menyampaikan makalahnya antara lain dari senter-senter Medan, Padang, Palembang, Jakarta, Bandung, Jogjakarta, Solo, Semarang, Surabaya, Malang, Makassar, Bali dan Manado, serta pembicara Asing dari Australia.

Kami mengucapkan terima kasih partisipasi aktif dari Sejawat sekalian atas suksesnya acara yang penting ini dan kami berharap acara ilmiah ini akan memberi manfaat yang besar pada pengelolaan sindroma metabolik, resiko dan penyakit metabolik-kardiovaskular.

Ketua Panitia



# DAFTAR ISI

1. Obesity and Diabetes : A Complex Molecular Mechanism <i>Drs. Andi Widjaja, PhD, DABCC, MBA</i> .....	1
2. Kallikrein-kinin System and Vascular Complication in Type 2 Diabetes Mellitus <i>Prof. Dr. Karel Pandelaki dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM</i> .....	2
3. Optimizing Combination Treatment In The Management of Type 2 Diabetes <i>Prof. Dr. Darmono dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM</i> .....	12
4. The Rationale Combination of Glimepiride and Metformin (Its Possible Add-on Therapy with Glargine Insulin) <i>Prof. Dr. Askandar Tjokropawiro dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM</i> .....	22
5. The Benefits of Vit. B1, B6, B9, and B12 in Patients with T2DM (From Applied Basics to Possible Clinical Application) <i>Prof. Dr. Askandar Tjokropawiro dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM</i> .....	48
6. Including Nephropathy Diabetic from Early Stage to end Stage for Delaying The Progressivity <i>Prof. R. Moh. Yogiantoro dr, Sp.PD, KGH, FINASIM</i> .....	76
7. The Roles of Angiotensin Receptor Blocker in Diabetic Hypertension <i>Soebagijo Adi dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM</i> .....	95
8. Are All Calcium Channel Blockers (CCBs) the same ? Lercanidipine and Renoprotection <i>Prof. R. Moh. Yogiantoro dr, Sp.PD, KGH, FINASIM</i> .....	105
9. Sagital Abdominal Diameter (SAD), Waist Circumference (WC) and Diabetes Mellitus. Are there endometabolic associations? <i>Prof. Dr. Sidartawan Soegondo, dr, Sp.PD, K-EMD, FACE</i> .....	116
10. Pathogenetic Association Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Brain Insulin Resistance <i>Prof. Harsinen Sanusi dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM</i> .....	119
11. Determining the Perfect Therapy for Patients with Type 2 Diabetes <i>Prof. Greg Fulcher, MD</i> .....	127

12. Comprehensive Dyslipidemia Management Reaching Treatment Goal by Dual Inhibition Therapy <i>Soebagijo Adi dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM</i> .....	128
13. The Emerging Role of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Type 2 Diabetes Treatments <i>Prof. Dr. Karel Pandelaki dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM</i> .....	141
14. The Ideal Partner to Achieve Comprehensive Glycemic Control for Type-2 Diabetes (Focus on Saxagliptin) <i>Prof. Dr. Achmad Rudijanto dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM</i> .....	149
✓ 15. Diabetes Mellitus : Capita Selecta-2012 <i>Prof. Dr. Agung Pranoto dr, M.Kes, Sp.PD, K-EMD, FINASIM</i> .....	✓ 154
16. The Role of Testosterone on Sex Dysfunction in T2DM <i>Sony Wibisono dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM</i> .....	165
✓ 17. Starting and Intensification with Analogue Insulin in Type 2 DM Treatment <i>Prof. Dr. Agung Pranoto dr, M.Kes, Sp.PD, K-EMD, FINASIM</i> .....	✓ 172

#### DIABETES & OBESITY FORUM

18. Pengaruh Pola Hidup Medis terhadap Apolipoprotein-B pada Sindroma Metabolik <i>Dr. Dharma Lindarto dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM</i> .....	190
19. Pengaruh <i>Gastric Banding</i> Terhadap Berat Badan Melalui Rasio Ghrelin/Obestatin, Adiponectin dan <i>Adipocyte-Fatty Acid Binding Protein (A-FABP)</i> pada Tikus Model Obesitas <i>Dr. Koernia Swa Oetomo. dr, SpB, FINACS (K) Trauma</i> .....	197
20. Metformin, Vaspin, and Cardio Metabolic Risk <i>Libriansyah, dr, Sp.PD, MM, FINASIM</i> .....	201
21. The Relationship of Testosterone Levels and Microalbuminuria in Type 2 DM-MetS <i>Jongky Hendro Prajitno, dr, Sp.PD</i> .....	205
22. The use of OADs in Diabetic Patients with Impaired Renal	



# Starting and Further Intensification with Analogue Insulin in Type 2 DM Treatment

Agung Pranoto

Division of Endocrine and Metabolism  
Diabetes & Nutrition Center

Dr. Soetomo General Hospital, Faculty of Medicine, Airlangga University

## ABSTRACT

Many patients with type 2 diabetes eventually need insulin, as their ability to produce their own insulin from pancreatic beta cells declines progressively. The questions remain as to when insulin therapy should be started, and which regimen is the most appropriate. The American Diabetes Association (ADA), in a consensus statement, has called for using insulin early in the disease if lifestyle management and monotherapy with metformin fail to control glucose or if lifestyle management is not adequate and metformin is contraindicated.

Insulin is the most powerful and effective pharmacologic tool available to treat diabetes. Its potential to lower plasma glucose levels is limited only by hypoglycemia. As is the case with oral agent treatment, sustained near-normoglycemia to forestall the onset and progression of long-term complications is the primary treatment goal of insulin therapy. Insulin analogues were developed in an attempt to overcome the problems associated with human insulin, ie slow and prolonged absorption of meal-time insulin, and unduly short absorption of basal insulin, both often rather unpredictably, and thus leading to hyper- and hypo-glycaemia. Analogues have been available for use by people with diabetes since the introduction of the first rapid-acting analogue, insulin lispro, in the mid 1990s. Since then, two additional rapid-acting analogues (insulin aspart and insulin glulisine) and two long-acting analogues (insulin detemir and insulin glargine) have entered the clinical arena. Rapid-acting analogues (lispro and aspart) are also available in premixed insulin preparations, and other analogues are in an advanced state of development.

Despite common misgivings, initiation and intensification of insulin therapy in type 2 diabetes can be achieved with relative ease. With the modern basal insulin analogues, initiation can be made with a once-daily injection regimen that carries a low risk of hypoglycaemia and, in the case of detemir, minimal weight gain. Such a regimen can help patients overcome concerns about insulin therapy while significantly lowering HbA1c. It is important to recognise that type 2 diabetes is progressive and its pathophysiology means that prandial insulin therapy will probably also be needed at some point. The addition of a rapid-acting mealtime insulin poses few problems in type 2 diabetes and can be given in simple fixed-dosed regimens to recover glycaemic control. Intensification of failing insulin therapy can be achieved with BAsp 30, dosed up to three-times daily. In short, insulin is a potent tool for re-establishing glycaemic control as type 2 diabetes advances,

*and fears about tolerability and complexity are largely unfounded. Therefore, it should be embraced and used as soon as indicated – with confidence.*

*Insulin treatment in Primary Health Care Kotamadya Surabaya has been proven it's effectiveness by reducing HbA1c clinically and statistically significant.*

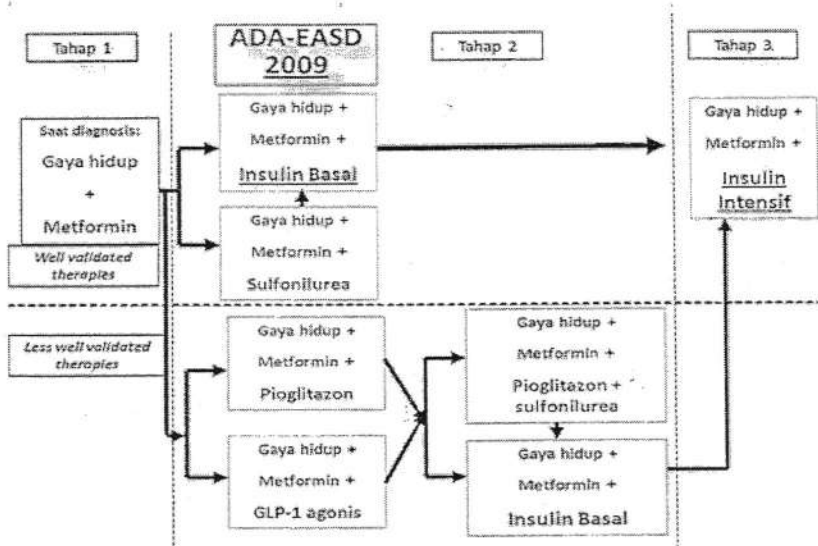
Keyword: *insulin intensification, insulin analogue, aspart insulin, basal insulin, bifasik insulin*

## Pendahuluan

Diabetes Mellitus (DM) tipe2 merupakan suatu penyakit progresif, yang terjadi karena penurunan fungsi sel beta pankreas dan peningkatan resistensi insulin. Penurunan fungsi sel beta pankreas tersebut akan menyebabkan kemampuan sekresi insulin semakin lama semakin menurun, sehingga akan mempercepat timbulnya komplikasi. *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) melaporkan bahwa pada saat diagnosis DM tipe2 ditegakkan maka fungsi sel-beta pankreas sudah tinggal 50% dan fungsi tersebut akan terus menurun setiap tahunnya sebesar 4%. Hal tersebut membuat DM tipe2 masih tetap sebagai penyebab utama dari kebutaan, gagal ginjal terminal, amputasi kaki non traumatik, dan salah satu penyebab utama penyakit kardiovaskuler. Oleh karena itu, pada prinsipnya terapi DM adalah, pada awal diagnosis DMT2, disamping terapi pola hidup, nutrisi dan latihan fisik, juga langsung diberikan obat anti diabetik oral maupun insulin. Tujuan terapi tersebut adalah tercapainya sasaran kendali glikemik dalam waktu singkat dan mempertahankannya untuk memperlambat terjadinya komplikasi.

Saat ini, terapi insulin menjadi sangat penting pada DM tipe2 untuk menutup kekurangan sekresi insulin endogen, dengan harapan kendali glukosa darah menjadi lebih baik dan bisa mencegah terjadinya apoptosis sel-beta pankreas (mencegah laju progresivitas menurunnya fungsi sel-beta pankreas) dan mencegah atau menghambat timbulnya komplikasi. Rekomendasi ADA/EASD 2009 tentang algoritme penatalaksanaan hiperglikemi pada DM tipe2, terapi insulin sudah boleh dimulai pada step ke2 setelah gagal dengan terapi intervensi gaya hidup dan metformin, sedangkan menurut rekomendasi AACE/ACE 2009 terapi insulin bisa langsung dimulai bila A1C > 9% yang dikombinasikan dengan obat hipoglikemi oral (OHO).

Pada algoritme yang diajukan oleh ADA-EASD tahun 2009, pengelolaan DMT2 terdiri atas Tier 1 (terapi inti tervalidasi baik) dan Tier 2 (terapi tervalidasi kurang baik) (Gambar 1).



Gambar 1. Algoritme pengelolaan DMT2 (ADA-EASD, 2009).

### Terapi Insulin Pada DM Tipe2

Insulin merupakan salah satu obat hipoglikemi yang bisa menurunkan kadar glukosa darah yang tinggi secara efektif. Hal ini penting oleh karena dibutuhkan penurunan glukosa darah secara cepat guna dapat mengatasi terjadinya glukotoksisitas sehingga bermanfaat untuk mempertahankan fungsi massa sel beta pankreas. Obat hipoglikemi oral (OHO) tidak mampu bekerja untuk menurunkan kadar glukosa darah secara cepat guna mengatasi glukotoksisitas. Sebagai contoh bahwa OHO golongan sulfonilurea hanya mampu menurunkan glukosa darah puasa sebesar 60-70 mg/dl dan A1C akan turun sekitar 1.5 – 2.0%. Sedangkan insulin mampu menurunkan A1C > 2.5% dan tidak ada batasan dosis maksimal selama glukosa darah belum terkendali dengan baik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa perlunya intervensi secara dini secara agresif untuk menurunkan kadar glukosa darah dan terbukti bahwa dengan terapi yang intensive selama penelitian DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) menunjukkan penurunan yang bermakna risiko terjadinya nefropati dan retinopati dibanding dengan kelompok yang mendapatkan terapi konvensional.

### Rasionalisasi terapi insulin dini

Terapi insulin dini pada pengelolaan DMT2 saat ini menjadi konsep yang banyak diikuti. Alvarsson dkk (2003), menunjukkan keuntungan terapi insulin pada control hiperglikemik. Bila dibandingkan dengan sulfonilurea, insulin memberikan kontrol metabolik yang lebih baik dan fungsi sekresi insulin endogen dapat dipertahankan. Selain itu, terapi insulin juga menunjukkan preservasi sel beta dengan adanya peningkatan kadar C Peptide dan angka komplikasi akibat DM

yang lebih rendah. Keuntungan tambahan lainnya adalah adanya sekresi C-peptide yang tetap ada, bias mencegah terjadinya hipoglikemia (Steffes *et al.*, 2003). Penggunaan terapi insulin dini pada DM tipe 2 secara intensif akan menurunkan morbiditas dan mortalitas, sesuai dengan beberapa penelitian, antara lain UKPDS 33, UKPDS 35, DECODE (2003), DIGAMI dan Van den Berghe (2001).

### Indikasi terapi insulin pada DM tipe 2

The American Diabetes Association (ADA), merekomendasikan penggunaan insulin segera setelah diagnosis DM ditegakkan apabila terapi *lifestyle* dan metformin gagal untuk mengontrol kadar gula darah. Target *hemoglobin A1c* yang ditetapkan ADA adalah kurang dari 7%. The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and The American College of Endocrinology (ACE), juga merekomendasikan penggunaan insulin apabila terapi kombinasi gagal, dengan target *hemoglobin A1c* 6.5% atau kurang.

Pada DM tipe 2 pemakaian insulin biasanya dikombinasi dengan OHO atau disingkat dengan TKOI (terapi kombinasi OHO insulin).

#### 1. Indikasi Primer :

a. Menurut PERKENI 2011 apabila dosis OHO hampir maksimal disertai dengan pola makan dan pola aktivitas fisik yang sudah benar, tetapi diabetes tidak terkendali secara optimal.

b. Indikasi rasional TKOI (Tjokroprawiro 2009) adalah apabila dipenuhi :

##### i. Rumus 2-4-8 artinya

2: bila gula darah preprandial lebih atau sama dengan 200mg/dl

4: gula darah 1 jam setelah makan (peak prandial) lebih atau sama dengan 400 mg/dl

8: A1C sama atau lebih 8%

ii.  $HOMA\ B < 35\%$ . Harga normal HOMA B : 70-150% (HOMA B menggambarkan fungsi sel beta pankreas).

c. Pemberian insulin dapat segera diberikan jika  $HOMA-B < 50\%$  dan penurunan berat badan  $> 10\%$

#### 2. Indikasi sekunder

a. Patah tulang

b. Gagal ginjal sedang-berat

c. Tuberkulosis paru berat

d. Sirosis hati dekompensata

e. Penurunan berat badan yang drastis

f. Gangren diabetik yang tidak aktif

Menurut konsensus ADA/EASD 2009 tentang penatalaksanaan hiperglikemi pada DM tipe 2, terapi insulin sudah dapat dimulai pada step kedua setelah gagal dengan step pertama yaitu terapi dengan nutrisi, olah raga (intervensi gaya hidup) dan metformin. Yang disebut gagal bila setelah tiga bulan terapi  $A1C > 7\%$ . Sedangkan menurut konsensus AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) & ACE (American College of Endocrinology), 2009 terapi



insulin pada DM tipe 2 dapat dimulai setelah gagal dengan 2-3 macam kombinasi OHO atau dapat langsung dimulai bila A1C >9%.

### Insulin Analog

Secara normal insulin disekresi masuk ke vena porta dan selanjutnya mencapai hepar dalam beberapa detik. Bila insulin diberikan secara subkutan sebelum diabsorpsi dan kemudian masuk ke peredaran darah membutuhkan waktu untuk melakukan perubahan bentuk dari bentuk hexamer ke bentuk monomer. Reguler human insulin (RHI) bila diberikan secara subkutan farmakokinetik dan farmakodinamikanya tidak bisa menyerupai persis seperti profil sekresi insulin endogen, sehingga efek reguler human insulin untuk mengendalikan hiperglikemi postprandial tidak optimal, penambahan dosis untuk memperoleh kontrol glikemi yang optimal cenderung menyebabkan hipoglikemi postprandial (*delayed hypoglycemia*).

Insulin analog merupakan upaya untuk membuat insulin yang menyerupai profile insulin yang fisiologis tubuh kita. Molekul human insulin terdiri dari rangkaian asam amino dalam bentuk dua rantai yaitu rantai A yang terdiri dari 21 asam amino dan rantai B yang terdiri dari 30 asam amino. Dengan merubah bentuk molekul asli dengan mengganti salah satu asam amino dalam rantainya akan memberikan perubahan kerja insulin. Perubahan molekul insulin ini akan menghasilkan insulin analog yang mempunyai sifat absorpsi dari tempat injeksi lebih cepat sehingga akan masuk ke dalam aliran darah bersamaan dengan keadaan hiperglikemi prandial. Sedangkan insulin analog long-acting setelah diinjeksikan, dari tempat injeksi insulin akan dilepas secara perlahan untuk mengendalikan hiperglikemi pagi hari (gula darah basal).

Berdasarkan cara kerjanya insulin analog diklasifikasikan:

- Kerja cepat (rapid acting) sebagai contoh : insulin aspart (Novorapid R/), insulin lispro (Humalog R/), insulin glulisine (Apidra R/)
- Insulin kerja panjang (Long acting) : glargine (Lantus R/), detemir (Levemir R/)
- Insulin bifasik (premixed) merupakan campuran rapid acting dan intermediate acting : NovoMix R/ (biphasic insulin aspart 30), Humalog Mix R/ (biphasic insulin lispro 25)

### Insulin Prandial Aspart (Novorapid R/)

Reguler human insulin bila diinjeksikan subkutan absorpsi dari tempat injeksi lambat disebabkan oleh karena perubahan bentuk hexamer ke dalam bentuk dimer dan monomer lebih lambat dan konsentrasi insulin maksimum dicapai dalam waktu 1.5-2 jam, ini tidak menyerupai respon normal sekresi insulin endogen setelah makan, sehingga untuk mengkompensasi kelambatan ini injeksi diberikan 30 menit sebelum makan. Hal ini akan menjadi kendala bagi pasien karena sering pasien melakukan injeksi sesaat sebelum makan, sebagai akibatnya efikasi untuk mengendalikan hiperglikemi postprandial menjadi kurang optimal dan karena lama kerja lebih panjang sehingga menyebabkan kadar insulin dalam darah masih

tinggi-sedangkan absorpsi makanan dari usus hampir selesai dampaknya akan menyebabkan hipoglikemi postprandial.

Insulin analog aspart merupakan human insulin analog, dimana asam amino proline pada molekul insulin rantai cabang posisi B28 diganti dengan asam aspartat. Penggantian asam amino ini akan berdampak mempercepat perubahan bentuk hexamer kebentuk dimer dan monomer sehingga absorpsi dari jaringan subkutan (tempat injeksi) akan lebih cepat. Apabila insulin Aspart diinjeksikan langsung sesaat sebelum makan dan akan didapatkan penurunan gula darah postprandial secara bermakna dibandingkan dengan reguler human insulin. Pada studi preklinik maupun klinik menunjukkan bahwa kecepatan absorpsi insulin aspart dua kali lebih cepat dibanding dengan reguler human insulin dan mempunyai lama kerja (duration of action) yang lebih pendek sehingga akan menurunkan risiko hipoglikemi postprandial. Dengan diperkenalkannya human insulin analog maka reguler human insulin sudah tidak ideal lagi untuk mengendalikan glukosa darah postprandial serta risiko hipoglikemi. Keuntungan yang lain dari insulin analog adalah cara pemberiannya lebih fleksibel dapat diberikan 15 menit sebelum makan atau sesaat sebelum makan. Dalam consensus statement AACE/ACE 2009 sudah tidak merekomendasikan lagi pemakaian reguler human insulin sebagai insulin prandial. Novorapid suatu rapid acting insulin selain sebagai insulin prandial bisa digunakan untuk insulin koreksi baik koreksi secara intravena maupun secara subkutan.

### **Insulin Basal Detemir (Levemir R/)**

Merupakan insulin analog basal yang long-acting, perbedaan dengan human insulin adalah asam amino threonine pada molekul insulin posisi B30 dihilangkan dan penambahan asam lemak C-14 (asam myristic) pada asam amino lysine pada posisi B29. Modifikasi ini akan menyebabkan absorpsi detemir ditempat injeksi lebih lambat untuk masuk kedalam peredaran darah, dengan profile yang relatif mendatar tanpa puncak dan lama kerja sampai 24 jam. Lama kerja yang panjang ini melalui dua mekanisme yaitu kombinasi antara stabilisasi hexamer pada tempat injeksi dan retensi melalui ikatan albumin yang bersifat reversibel pada depot tempat injeksi dan didalam sirkulasi. Modifikasi dengan penambahan asam lemak menyebabkan insulin detemir absorpsinya tidak banyak mengalami variasi dalam satu individu dan tidak seperti insulin basal yang lain. Kondisi ini mempunyai dampak menurunnya risiko hipoglikemi dan menurunnya risiko peningkatan berat badan.

Keterbatasan insulin basal yang konvensional seperti NPH mempunyai profile farmakodinamik yang kurang baik karena tidak bisa menyerupai fisiologi sekresi insulin normal. Setelah diinjeksikan secara subkutan NPH mulai bekerja setelah 2-4 jam dan mencapai puncak sekitar 4-10 jam dengan lama kerja antara 12-18 jam. Selain itu absorpsinya bervariasi bahkan dalam satu individu. Sebagai dampak klinis dari kondisi ini akan meningkatkan risiko hipoglikemi dibandingkan dengan insulin basal detemir. Dengan lama kerja kurang dari 24 jam, kondisi ini sering menyebabkan hiperglikemi pada pagi hari. Alasan inilah yang menyebabkan



keluarnya consensus statement AACE/ACE 2009 yang tidak merekomendasikan lagi pemakaian NPH sebagai insulin basal.

Beberapa penelitian yang membuktikan bahwa detemir lebih unggul dalam menurunkan A1C, risiko hipoglikemi mayor maupun nokturnal dan risiko peningkatan berat badan dibandingkan dengan insulin NPH adalah oleh Bartley PC et al, 2008. Penelitian dilakukan pada DM tipe1 dengan regimen basal bolus yang menggunakan insulin aspart pada saat makan dan detemir atau NPH sebagai insulin basal dan diberikan pada malam hari. Dari hasil penelitian ini pencapaian A1C  $<7\%$  tanpa komplikasi hipoglikemia adalah 22% untuk kelompok detemir dan hanya 13% untuk kelompok NPH. Risiko hipoglikemia mayor 69% lebih rendah dibandingkan NPH ( $p < 0.001$ ), sedangkan risiko hipoglikemia nokturnal 46% lebih rendah pada insulin detemir dibandingkan dengan NPH ( $p < 0.001$ ). Peningkatan berat badan pada kelompok detemir adalah 1.7kg dan pada kelompok NPH adalah 2.7kg ( $p = 0.024$ ).

Philis-Tsimikas A et al, 2006 melakukan penelitian pada DM tipe2 yang belum terkontrol dengan  $> 1$  macam OAD kemudian dibagi menjadi 3 kelompok, kelompok yang satu ditambah dengan insulin detemir yang diberikan pagi hari, kelompok 2 ditambah insulin detemir yang diberikan malam hari dan kelompok 3 ditambah dengan insulin NPH yang diberikan malam hari. Dari penelitian ini dilaporkan bahwa kelompok detemir yang diberikan malam hari didapatkan penurunan risiko hipoglikemi mayor sebesar 53% ( $p = 0.019$ ) dan hipoglikemi nokturnal sebesar 65% ( $p = 0.031$ ) dibanding dengan NPH yang diberikan malam hari. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna risiko hipoglikemi pada kelompok detemir yang diberikan pada pagi hari maupun pada malam hari, hipoglikemi menurun sebesar 87% bila detemir diberikan pagi hari dibandingkan dengan NPH yang diberikan malam hari ( $p < 0.001$ ).

### Insulin bifasik (BIAsp 30/ Novomix R/)

Insulin bifasik (premixed) merupakan campuran rapid acting dan intermediate acting, yang mengandung 30% Insulin Aspartat yang larut dan 70% Insulin Aspartat yang terkristalisasi dengan protamine. Berdasarkan komposisi tersebut, BIAsp 30 memiliki kemiripan profil kerja cepat dan kerja panjang seperti insulin *bifasik human* (BHI). Pemakaian insulin premix aspart ini memiliki efek samping hipoglikemia 50% lebih rendah dibandingkan dengan BHI. Keunggulan lain insulin analog premix adalah dapat diberikan setelah makan tanpa peningkatan efek samping hipoglikemia bermakna dibandingkan sebelum makan, sehingga memungkinkan pengaturan dosis sesuai dengan komposisi dan jumlah makanan.

### Cara Memulai Terapi Insulin Pada DM Tipe2

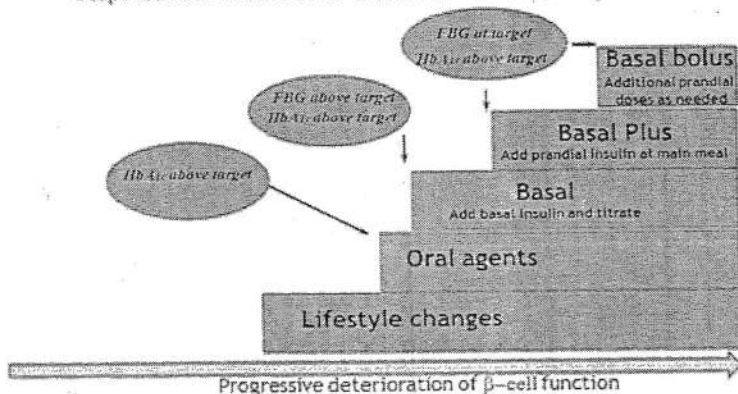
Pada DM tipe2 terapi insulin pada umumnya diawali dengan menggunakan insulin basal (insulin intermediate atau insulin long-acting) yang dikombinasikan dengan OHO disebut sebagai TKOI (Terapi Kombinasi OHO dan Insulin).

Kriteria insulin basal yang ideal adalah

- insulin yang mempunyai profil menyerupai sekresi insulin basal oleh pankreas
- *peakless* tidak ada puncak kerja
- bekerja selama 24 jam
- risiko hipoglikemi nokturnal rendah
- pemberiannya sekali sehari sehingga pasien merasa lebih nyaman
- pola absorpsinya dari tempat injeksi bisa terprediksi

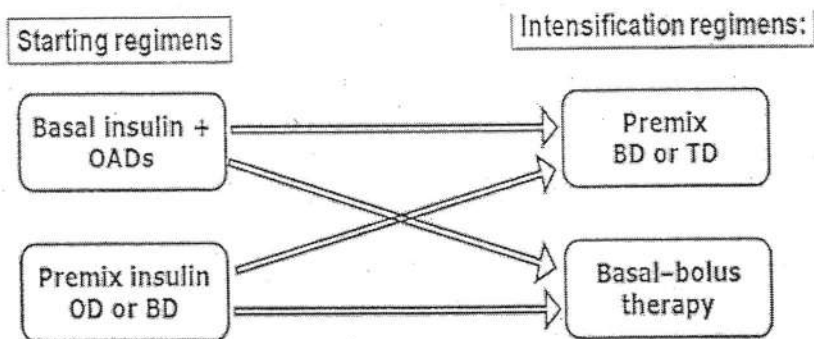
### The Basal/Basal Plus strategy for T2DM

Stepwise intensification of treatment for continuity of control



Adapted from Razdahn B, et al. Diabetes Metab Res Rev 2007

Gambar 2. Saat memulai terapi insulin basal (Diabetes Metab Res Rev, 2007)



Gambar 3. Starting and Intensification Insulin Therapies (Diabetes Metab Res Rev, 2007)

## Cara Menentukan Dosis Awal Insulin Basal

Menurut pedoman yang disusun oleh Askandar Tjokroprawiro (2003-2011) berdasar pengalaman klinis dengan menggunakan rumus  $1/3$ . Rumus ini bisa digunakan pada pasien rawat inap yang telah mendapatkan terapi insulin sebelumnya, dimana pasien direncanakan untuk menggunakan regimen TKOI atau pasien rawat jalan yang telah mendapatkan OHO namun glukosa darah belum teregulasi dengan baik dan direncanakan untuk menggunakan regimen TKOI

Sebagai contoh rumus sepertiga ( $1/3$ )

1. Pasien rawat inap telah mendapatkan insulin prandial (Novorapid R/) dengan dosis total 60 unit sehari yang diberikan secara subkutan, maka sebagai dosis awal insulin basal adalah  $1/3$  dari 60 unit sama dengan 20 unit. Jadi dosis awal Levemir adalah 20 unit diberikan secara subkutan, bisa diberikan pagi hari, sore hari atau malam sebelum tidur, namun lebih disarankan pemberian pagi hari, dikombinasi dengan golongan metformin dan atau golongan sulfonilurea.
2. Pada pasien rawat jalan yang telah mendapatkan 2-4 macam kombinasi OHO, namun kadar gula darah 1 jam postprandial 360 mg/dl, maka dosis awal insulin basal yang diberikan untuk regimen TKOI adalah  $1/3$  dari 36 (dua angka pertama dari 360) adalah 12 unit. Jadi dosis awal Levemir pada pasien ini adalah 12 unit subkutan, OHO yang telah dikonsumsi tetap diteruskan.

## Insulin Basal Plus dan Basal Bolus

Pada kondisi dimana target glukosa darah puasa atau preprandial pagi telah mencapai target (70-130 mg/dl) dengan menggunakan insulin basal, tetapi A1C masih belum mencapai target ( $A1C > 7\%$ ), maka permasalahan ada pada glukosa darah postprandial. Untuk kondisi yang demikian perlu ditambah satu kali injeksi insulin prandial (Novorapid) diberikan sebelum makan utama, dengan dosis awal 4 unit subkutan. Dilakukan monitoring glukosa darah preprandial sebelum makan siang, makan malam dan sebelum tidur. Bila setelah 2-3 bulan A1C telah mencapai target, terapi dilanjutkan namun bila A1C masih belum mencapai target maka ditambah lagi injeksi insulin prandial yang kedua. Pemberian satu kali insulin basal (Levemir) + insulin prandial (Novorapid) satu atau dua kali sebelum makan utama disebut sebagai regimen basal plus.

Bila A1C setelah evaluasi 2-3 bulan berikutnya masih belum mencapai target, maka diberikan injeksi insulin prandial yang ketiga. Regimen dengan satu kali injeksi insulin basal dan tiga kali insulin prandial sebelum makan disebut regimen basal bolus. Pada kondisi regimen basal bolus maka penggunaan OHO golongan sulfonilurea sebaiknya diberhentikan karena dianggap sudah tidak ada manfaatnya lagi. Bila dengan basal bolus A1C masih belum mencapai target, maka harus dievaluasi glukosa darah postprandial (dilakukan pemeriksaan glukosa darah 1 jam setelah makan). Untuk monitoring terapi kita ambil glukosa darah 1 jam setelah makan oleh karena banyak penelitian membuktikan bahwa komplikasi

makrovaskuler berhubungan dengan postmeal hyperglycemia dimana puncak (peakprandial) umumnya terjadi pada 1 jam setelah makan. Dosis insulin prandial (Novorapid) dinaikkan bila glukosa 1 jam postprandial masih belum mencapai target (target peakprandial < 180 mg/dl). Yang perlu diingat adalah setiap akan melakukan perubahan dosis obat, harus dipastikan dulu bahwa intervensi gaya hidup sudah dilaksanakan dengan benar.

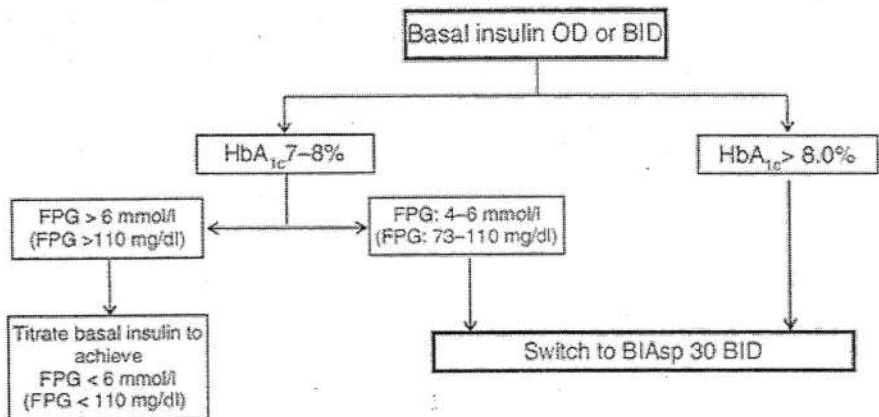
### **Insulin Bifasik Aspartat**

Pasien yang membutuhkan terapi insulin yang lebih intensif pada dasarnya dapat dikelompokkan menjadi dua kategori: 1) pasien yang menggunakan terapi insulin basal tetapi tidak bisa mempertahankan kontrol glikemik, dan 2) pasien yang menggunakan BIAsp 30 sekali sehari atau dua kali sehari tetapi gagal untuk mempertahankan kontrol glikemik yang memadai.

Memulai terapi insulin dengan BIAsp 30 dosis tunggal juga merupakan strategi yang berhasil untuk meningkatkan kontrol glikemik pada pasien dengan diabetes tipe 2 yang gagal pada terapi oral (11,25-27). Namun, seperti yang ditunjukkan dalam studi 1-2-3 (12), BIAsp 30 dosis tunggal umumnya sulit untuk mencapai target HbA1c <7,0%, namun angka keberhasilannya meningkat bila ditingkatkan menjadi dua kali atau tiga kali sehari.

### **Mengganti insulin basal menjadi BIAsp 30 BID**

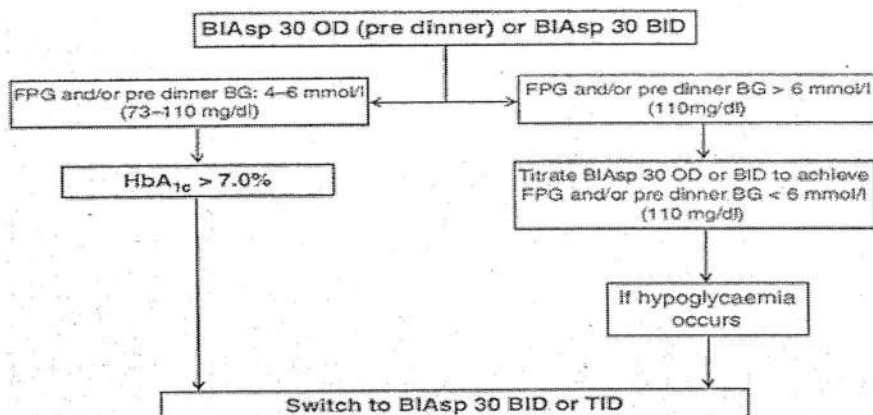
Gambar 4. merupakan sebuah algoritma untuk mengubah terapi insulin insulin basal menjaditerapi BIAsp30 dosis terbagi 2. Apabila dengan terapi insulin basal HbA1c masih lebih tinggi dari 8,0%, terapi harus diubah menjadi terapi dengan insulin BIAsp 30 dua kali sehari. Jika HbA1c antara 7,0% dan 8,0%, tetapi gula darah puasa dalam kisaran normal (4-6 mmol / l), mungkin disebabkan gula darah post prandial yang belum optimal, maka terapi harus diganti dengan menggunakan BIAsp 30 BID. Namun, jika HbA1c adalah antara 7,0% dan 8,0%, dan FPG lebih tinggi dari 6 mmol / l, dosis insulin basal dapat dititras lebih lanjut sampai pasien mencapai FPG di bawah 6 mmol / l. Apabila terjadi hipoglikemi berulang atau dosis harian mencapai 0,5 U / kg (insulin unit per kg berat badan), dapat dipertimbangkan untuk mengganti insulin basal dengan BIAsp 30 BID.



Gambar 4. Algoritma untuk mengubah terapi insulin insulin basal menjadi terapi BIAsp30 dosis terbagi (Int J Clin Pract, 2009)

### Intensifikasi BIAsp 30: penyesuaian dosis

Gambar 5. adalah algoritma untuk mengintensifkan terapi insulin BIAsp 30 . Jika pasien menerima BIAsp30 dosis tunggal atau dua kali sehari mempunyai gula darah puasa dalam kisaran normal (4-6mmol / l), tetapi memiliki HbA<sub>1c</sub> yang lebih tinggi dari 7,0%, mungkin disebabkan karena gula darah prandial yang belum optimal. Untuk itu, terapi harus diintensifkan menjadi dua kali atau tiga kali sehari. Namun, jika gula darah puasa lebih tinggi dari 6 mmol / l, dosis BIAsp 30 (OD atau BID) harus dititrasi sampai pasien mencapai kadar gula darah puasa di bawah 6 mmol / l. Apabila pada saat penyesuaian dosis terjadi hipoglikemia maka terapi insulin BIAsp 30 harus ditingkatkan dosisnya menjadi dua atau tiga kali sehari (ditambah satu kali injeksi).



Gambar 5. adalah algoritma untuk mengintensifkan terapi insulin BIAsp 30 (Int J Clin Pract, 2009)

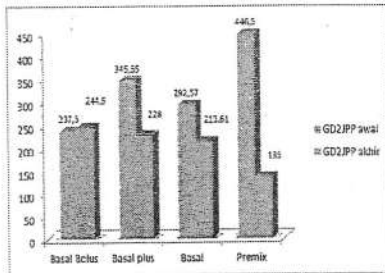
## Preliminary Report Insulin Treatment in Primary Health Care

Penelitian *The DiabCare Indonesia* di tahun 2008 yang dilakukan di rumah sakit perawatan sekunder dan tersier menunjukkan rata-rata durasi diabetes dari 8,6 tahun dan rata-rata penggunaan insulin adalah 2,8 tahun. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa nilai A1C rata-rata adalah 8,16%  $\pm$  1,99 dan rata-rata Gula darah puasa adalah 143,6 mg / dl. Data ini menunjukkan bahwa berdasarkan kriteria dari ADA, 67% penderita tidak tepat sasaran untuk target A1C-nya.

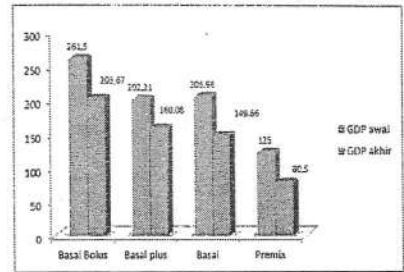
Pranoto dkk di tahun 2012, melakukan penelitian penggunaan insulin Puskesmas yang tersebar di seluruh kota Surabaya. Studi ini merupakan audit evaluasi pelaksanaan inisiasi insulin pada pasien diabetes pada pusat kesehatan primer yang dilaksanakan di 10 Puskesmas di wilayah kota Surabaya dengan tujuan Untuk mengevaluasi keamanan, efikasi, dan kemudahan dalam pelaksanaan inisiasi terapi insulin pada pasien diabetes di pusat kesehatan primer. Penelitian berlangsung selama 12 minggu, insulin yang digunakan adalah Insulin aspart, Biphasic insulin aspart, dan Insulin detemir yang akan diresepkan oleh dokter dalam praktek rutin. sebagai kriteria responden adalah penderita DM yang belum pernah menjalani terapi insulin, termasuk pasien baru dengan HbA1c  $>8,0\%$ , tidak memerlukan rujukan ke pusat layanan kesehatan sekunder dan menyetujui untuk menjalani terapi insulin. Dari data awal 99 responden yang didapat, rata-rata responden sudah menderita DM selama  $6,38 \pm 5,38$  tahun, dan rata-rata para responden sudah memakai OAD selama  $6,01 \pm 5,21$  tahun. Dari data pemeriksaan A1c rata-rata sebesar:  $11,06 \pm 2,03 \%$ , rata-rata gula darah puasa sebesar:  $209 \pm 81,62$  mg/dL, rata-rata gula darah 2 jam setelah makan:  $313 \pm 112,32$  mg/dL. Data ini menunjukkan bahwa penatalaksanaan penderita Diabetes di tingkat Puskesmas masih jauh dari apa yang seharusnya dicapai.

Setelah dilakukan intervensi terapi insulin selama 12 minggu, didapatkan hasil penurunan rata-rata gula darah puasa sebesar:  $56,93 \pm 84,68$  mg/dL; penurunan kadar 2 jam setelah makan sebesar:  $92,28 \pm 113,88$  mg/dL, kadar HbA1c mengalami penurunan sebesar  $2,65 \pm 2,2 \%$ , dan secara statistik penurunan ini sangat bermakna ( $p < 0,001$ ). Pada kelompok yang menggunakan insulin basal bolus, di dapatkan penurunan GDP sebesar:  $48 \pm 48,35$  mg/dL, penurunan 2 JPP:  $-7 \pm 54,5 \%$  dan penurunan Hb A1c sebesar  $1,4 \pm 2,2 \%$ , pada kelompok Basal Plus didapatkan rata-rata penurunan GDP:  $53,57$  mg/dL, 2 JPP:  $117,78$  mg/dL dan rata-rata penurunan HbA1C:  $1,87 \%$ . Pada kelompok insulin Basal didapatkan data rata-rata penurunan GDP sebesar:  $59,5$  mg/dL, 2 JPP:  $117,78 \%$  dan penurunan Hb A1c sebesar  $2,81 \%$  sedangkan untuk kelompok insulin premix, rata-rata penurunan GDP sebesar:  $125$  mg/dL, 2 JPP:  $311,5$  mg/dL dan penurunan Hb A1c sebesar  $4,25 \%$ . Dalam penelitian ini terlihat juga bahwa dengan efek terapi insulin pada penurunan gula darah puasa, 2 jam setelah makan dan HbA1c yang sangat bermakna, hanya 6,1% dari populasi yang mengalami kejadian hipoglikemi. Hanya naik sebesar 1% (5,1%) dibandingkan saat mereka menggunakan terapi OAD.

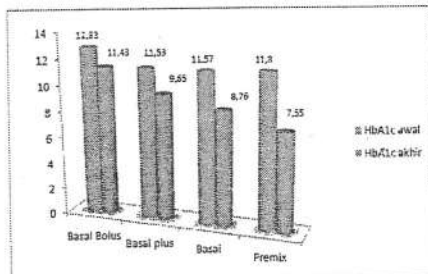




Grafik.1. Perbandingan kadar GD2JPP antar kelompok terapi sebelum dan sesudah pemberian insulin



Grafik.2. Perbandingan kadar GDP antar kelompok terapi sebelum dan sesudah pemberian insulin



Grafik.3. Perbandingan kadar HbA1c sebelum dan sesudah pemberian insulin

### Acknowledgement:

Ucapan terimakasih dan penghargaan yang setinggi tingginya saya sampaikan pada dr Jongky Hendro Prajitno dan dr Hermina Novida yang terlibat langsung pada penelitian dengan topik Penggunaan Insulin di Puskesmas Kotamadya Surabaya, dukungan Pusat Diabetes Nutrisi Surabaya dibawah kepemimpinan Prof DR Dr Askandar Tjokroprawiro Sp.PD, K-EMD, FINASIM, dukungan ketua Divisi Endokrin-Metabolik: DR Dr Ari Sutjahjo, Sp.PD, K-EMD. Dukungan DR Dr Anang Endaryanto, SpA (K) selaku ketua LPPM Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, dukungan dr Esty Martiana Rachmie selaku Ibu Kepala Dinas Kesehatan Kotamadya Surabaya, dan dokter-dokter Puskesmas yang terlibat dalam penelitian ini antara lain dr Rachmat T, dr Rr Henny Yuniarti, dr Amalia Puspasari, dr Listiawati Pitna, dr Anna Ujibandayani, dr Ratnaika, dr Purdianti, dr Lusiana A, dr Erna Mindarti, dr Tanti Melania, dr Yenni Ludiandriini, dr Larasati, dr ArdianiVica D, dr Dian Kusumawati, dr Tienne, dr Nur Jamila, dr I Gede Made Otton, dr Irene LP, dr Aulia S, dan dr Fadillah. Ucapan terimakasih untuk dr M Atoillah Isfandiari, MKes yang melakukan analisis pada penelitian ini. Penghargaan setinggi tingginya pada PT Novo Nordisk Indonesia yang membiayai penelitian ini.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi tingginya pada dr Cahyo Wibisono Nugroho yang membantu dalam penulisan naskah ini.

## Daftar Pustaka

1. Askandar Tjokroprawiro (2011). Practical Formulas of Insulin Use in Daily Practice ( Clinical Experiences: Focus on Novorapid, Novomix, Levemir). Workshop on Insulin in Clinical Daily Practice. Surabaya Metabolic Syndrome Update-7, Mecarsu-7,SOBU-2
2. Bartley PC, BogoevM,Larsen J, Philotheous A (2008). Long-term efficacy and safety of insulin detemir compaired to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with type1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meal: a 2-year, randomized, controlled trial.Diabetc Medicine 25:442-449
3. Bolli GB, Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA (1999). Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. Diabetologia 42:1151-1167
4. Brunton SA (2008). Clinical Reviews. The Changing Shape of Type2 Diabetes CME. [http://www.medscape.com/viewarticle/575997\\_1](http://www.medscape.com/viewarticle/575997_1)
5. Bailey CJ, Prato SD, Eddy D, Zinman B (2005).Earlier intervention in type2 diabetes: the case for achieving early and sustained glycaemic control. Int J Clin Pract 59:1309-1316
6. Bebakar WMW, Chow CC, Kadir KA, Suwanwalaikorn S, Vaz JA,Bechh OM (2007). Adding biphasic insulin aspart 30 once or twice daily is more efficacious than optimizing oral antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes. Diabetes,Obesity and Metabolism 9: 724-732
7. Boehm BO, Julius A, Brondsted L, Home PD(2004). Long-term efficacy and safety of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. European Journal of Internal Medicine 15:L 496-502.
8. Chen JW, Lauritzen,Bojesen A, Christiansen (2008). Multiple mealtime administration of biphasic inslin asaspart 30 versus traditional basal-bolus human insulin treatment in patients with type1 diabetes.Diabetes obesity and Metabolism 8: 682-689
9. Chen JW, Lauritzen,, Christiansen JJ, Jensen LH, Clausen WHO,Christiansen JS (2004). Pharmacokinetic profiles of biphasic insulin aspart 30/70 and 70/30 in patients with type 1 diabetes: a randomized double-blinded crossover study.Diabetes Medicine 22:237-277
10. Dreyer M,Prager R,Robinson E, Busch K, Ellis G, Souhami E, Leendert RV (2005). Efficacy and Safety of Insulin Glulisine in Patients with Type1 Diabetes. Horm Metab Res 37: 702-707
11. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T,Bressler P, Allen E, Jain R (2006). Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 ( The 1-2-3 study). Diabetes Obesity and Metabolism 8:58-66
12. Hermansen K, Colombo M, Storgaard H, Ostergaard A, Kolendorf K,Madsbad S (2002).Improved Postprandial Glycaemic Control With Biphasic Insulin Aspart Relative to Biphasic Insulin lispro and Biphasic Human Insulin in Patients With Type 2 Diabetes.Diabetes Care 25:883-888

13. Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin C G, Wright E, Buse JB (2005). A Real-World Approach to Insulin Therapy in Primary Care Practice. *Clinical Diabetes* 23:78-86
14. Hohberg C, Forst Th, Larbig M, Safinowski M, Diessel S, Hehenwarter S, Weber MM, Schondrof Th, Pfutzner A (2008). Effect of Insulin Glulisine on Microvascular Blood Flow and Endothelial Function in the Postprandial State. *Diabetes Care* 31: 1021-1025
15. Janka HU, PleweG, Riddle MC, Kliebe-Frich C, Schweitzer MA, Jarvinen HY (2005). Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type2 diabetes. *Diabetes Care* 28:254-258
16. Jarvinen HY (2001). Combination therapies with insulin in type2 diabetes. *Diabetes Care* 24:758-766
17. Jacobsen LV, Sogaard B, Riis A (2000). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur J Clin Pharmacol* 56: 399-403
18. Joshi SR, Kalra S, Badgandi M, Rao YS, Chawla M (2005). Designer Insulins Regimens in Clinical Practice-Pilot Multicenter Indian Study. *JAPI* 53:775-779 16, Suppl 3:29-39
19. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Scheitzer MA, Yki-Jarvinen H (2005). Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type2 Diabetes. *Diabetes Care* 28: 254-259
20. Koivisto VA (1993). Insulin Therapy in Type2 Diabetes. *Diabetes Care* 16, Suppl 3: 29-39
21. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B (2009). Medical Management of Hyperglycemia in Type2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy ( A consensus statement of American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes). *Diabetes Care* 32:1-11
22. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B (2008). Consensus Statement Update :Medical Management of Hyperglycemia in Type2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy ( A consensus statement of American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes). *Diabetologia* . 15 August 2008
23. Nichols GA, Koo YH, Sonali N (2007). Delay of Insulin Addition To Oral Combination Therapy Despite Inadequate Glycemic Control. *J Gen Intern Med* 22(4):453-458
24. Phillis-Tsimikas A, Charpentier G, Per Clauson, Ravn GM, Robert VL, Thorsteinsson B (2006). Comparison of Once-Daily Insulin Detemir with NPH Insulin Added to a Regimen of Oral Antidiabetic Drugs in Poorly Controlled Type2 Diabetes. *Clinical Therapeutic* 28: 1869-1881
25. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Hu Peter, Bode Bruce ,Garber A (2005). Initiating Insulin Therapy in Type2 Diabetes. *Diabetes Care* 28:260-265
26. Rask-Madsen Ch, Ihlemann N, Krarup Th, Christiansen E, Kober L, Kistrop CN, Torp-Pedersen Ch (2001). Insulin Therapy Improves Insulini-Stimulated Endothelial Function in Patients with Type2 Diabetes and Ischemic Heart Disease> *Diabetes* 50: 2611-2618

27. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Handelsman Y, Horton ES, Lebovitz H, Levy P, Moghissi ES, Swartz SS (2009). Statement by an American Association of Clinical Endocrinologist/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control. *Endocrine Practice* 15 (6): 540-558
28. Standl E, Schnell O (2008). Insulin as a First-Line Therapy in Type 2 Diabetes. Should the use of sulfonylureas be halted. *Diabetes Care* 31; Suppl 2: S136-S139
29. Schmoelzer I, de Campo A, Press H, Stelzl H, Dittrich P, Oetl K, Wascher TC (2005). Biphasic Insulin Aspart Compared to Biphasic Human Insulin Reduces Postprandial Hyperlipidemia in Patients with Type 2 Diabetes. *Exp Endocrinol Diabetes*. 113: 176-181
30. Shestakova M, Sharma SK, Almustafa M, Min KW, Ayad N, Azar ST, Danciulescu, Khutsoane D, Guler S (2007). Transferring type 2 diabetes patients with uncontrolled glycemia from biphasic human insulin to biphasic insulin aspart 30: experiences from PRESENT study. *Current Medical Research and Opinion* 23: 3209-3214
31. The Case for Earlier Insulin Use in Type 2 Diabetes. [WWW.practicingclinicians.com](http://WWW.practicingclinicians.com)
32. Soewondo P, Suastika K, Pranoto A, Soeatmadji DW, Tjokroprawiro A. The DiabCare Asia 2008 Study – Outcomes on Control and Complications of Type 2 Diabetic Patients in Indonesia. *Med J Indones* 2010;19:235-44)
33. Pranoto A, Novida H, Prayitno JH, Tjokroprawiro A (2012). Preliminary report of Insulin treatment in Primary Health Center Kotamadya Surabaya.